

РЕЗЮМЕТА

на публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани
и индексирани в световноизвестни бази данни с научна
информация - показател Г7

1. Ethical and Psychosocial Issues Associated with Genetic Testing for Hereditary Tumor Predisposition Syndromes

Authors: Mari Hachmeriyan ^{1,2,*}, Mariya Levkova ^{1,2}, Dinnar Yahya ^{1,2}, Milena Stoyanova ^{1,2} and Eleonora Dimitrova ³

Abstract: Hereditary tumor predisposition syndromes (HTPSs) significantly increase the risk of developing various cancers, often at earlier ages than seen in the general population. The development and application of next-generation sequencing (NGS) has revolutionized the identification of individuals with HTPS, facilitating early diagnosis, personalized risk assessment, and tailored preventive strategies. However, the widespread implementation of genetic testing for HTPS presents complex ethical and psychosocial issues. This paper examines key ethical considerations surrounding genetic testing for HTPS, including the following: the distinct nature of genetic information and its implications for families; the challenges of informed consent amidst evolving genetic knowledge and direct-to-consumer testing; the complexities of predictive and presymptomatic testing, particularly in minors; and the implications of incidental findings. It further explores the critical issue of genetic discrimination, particularly concerning insurance, employment, and social stigmatization. This paper highlights the importance of balancing individual rights, such as autonomy and privacy, with familial responsibilities and the potential benefits of early detection and intervention. It also underscores the need for robust legal frameworks, comprehensive genetic counseling, and ongoing public education to address the ethical and psychosocial challenges associated with genetic testing for HTPS, with the ultimate goal of maximizing the benefits of genomic medicine while minimizing potential harms.

Резюме: Наследствените синдроми на предразположение към тумори (HTPS) значително увеличават риска от развитие на различни видове рак, често в по-ранна възраст в сравнение с общата популация. Развитието и прилагането на секвениране от ново поколение (NGS) революционизира идентифицирането на лица с HTPS, като улеснява ранната диагноза, персонализираната оценка на риска и прилагането на целенасочени превантивни стратегии. Въпреки това, широкото въвеждане на генетичното тестване за HTPS поставя сложни етични и психосоциални въпроси. Настоящата статия разглежда ключови етични съображения, свързани с генетичното тестване за HTPS, включително: специфичния характер на генетичната информация и нейните последици за семействата; предизвикателствата пред информираното съгласие в условията на развиващи се генетични познания и директното потребителско генетично тестване; сложността на предиктивното и пресимптоматичното тестване, особено при непълнолетни лица; както и последиците от

случайни находки. Допълнително се разглежда критичният проблем за генетичната дискриминация, особено по отношение на застраховането, заетостта и социалната стигматизация. Статията подчертава значението на балансирането между личните права, като автономия и поверителност, и семейните отговорности, както и потенциалните ползи от ранното откриване и интервенция. Също така се акцентира върху необходимостта от стабилни правни рамки, всеобхватно генетично консултиране и продължаващо обществено образование за справяне с етичните и психосоциалните предизвикателства, свързани с генетичното тестване за НTPS, с крайната цел да се максимизират ползите от геномната медицина и да се минимизират потенциалните вреди.

2. Genetic counseling for hereditary tumor risk syndromes – experience from a single center

Authors: M. Hachmeriyan^{1,2}, M. Levkova^{1,2}, M. Stoyanova^{1,2}, D. Yahya^{1,2}, E. Dimitrova³, L. Angelova¹

Abstract: Despite the widespread adoption of mainstream genetic protocols, genetic counseling (GC) remains essential for providing complex care to individuals at risk for hereditary tumor syndromes. This study aims to evaluate patients with probable tumor risk syndromes undergoing GC within a healthcare system lacking nationally funded testing. Although the widespread availability of private laboratory services (both direct-to-consumer and consumer-directed) offers an affordable option for up-to-date genetic care, it predisposes to a lack of national registries and summarized data on individuals with probable and/or confirmed hereditary cancer syndromes. This situation may further challenge the implementation of national cancer strategies, including genetic prophylaxis plans. We assessed and summarized our experience in providing genetic counseling (GC) over the past four years (2020-2023). A total of 123 patients who considered and/or underwent genetic testing were included in the study. These patients were grouped based on sex and age, type of referral, and indication for testing. Oncogenetic patients represented 6.5% of all those counseled in our center. Their number doubled over the period, predominantly affecting patient-paid services. The majority were women (65.9%) and aged between 18 and 50 years (65.9%). Children remained the smallest group (6.5%). Regarding referrals, the majority were clinician-referred (77.2%) rather than self-referred. Additionally, the indication of a cancer diagnosis (54%) slightly dominated over being healthy with a positive family history or other predisposing factors (42%). Only 4% underwent oncogenetic counseling as a proactive prophylactic measure. Notably, all patients undergoing whole exome sequencing for other reasons opted for secondary findings reporting that included cancer predisposition syndromes.

Резюме: Въпреки широкото въвеждане на стандартни генетични протоколи, генетичната консултация (ГК) остава от съществено значение за предоставянето на комплексна грижа за лица с риск от наследствени туморни синдроми. Настоящото проучване има за цел да оцени пациенти с вероятни синдроми на туморен риск, преминаващи през генетична консултация в рамките на здравна система без национално финансирано генетично тестване. Макар широката достъпност на услугите на частни лаборатории (както директно за потребителя, така и насочени от лекар) да предлага финансово достъпна възможност за съвременна

генетична грижа, тя създава предпоставки за липса на национални регистри и обобщени данни за лица с вероятни и/или потвърдени синдроми на наследствен рак. Тази ситуация допълнително може да затрудни прилагането на национални онкологични стратегии, включително планове за генетична профилактика.

Оценихме и обобщихме нашия опит в предоставянето на генетична консултация през последните четири години (2020–2023). В проучването бяха включени общо 123 пациенти, които са обмисляли и/или са преминали генетично тестване. Пациентите бяха групирани според пол и възраст, вид на насочване и индикация за тестване. Онкогенетичните пациенти представляваха 6,5% от всички консултирани в нашия център. Броят им се удвои през разглеждания период, като ръстът беше основно за сметка на платените от пациентите услуги. Преобладаващата част бяха жени (65,9%) и лица на възраст между 18 и 50 години (65,9%). Децата останаха най-малката група (6,5%). По отношение на насочването, повечето пациенти бяха насочени от клиницисти (77,2%), а не самонасочили се. Освен това индикацията „поставена онкологична диагноза“ (54%) леко доминираше над случаите на здрави лица с положителна фамилна анамнеза или други предразполагащи фактори (42%). Само 4% са преминали онкогенетично консултиране като проактивна профилактична мярка. Забележително е, че всички пациенти, при които е проведено секвениране на целия екзом по други причини, са избрали докладване на вторични находки, включително такива, свързани със синдроми на предразположение към рак.

3. Genetic counseling for hereditary cancer syndromes: a 5-year experience from a single center in Bulgaria

Authors: M. Hachmeriyan^{1,2}, M. Levkova^{1,2}, D. Yahya^{1,2}, M. Stoyanova^{1,2} and E. Dimitrova³

Abstract: This study presents a 5-year retrospective analysis of genetic counseling (GC) services for hereditary cancer syndromes (HCS) at a single center in Bulgaria. The aim is to describe the demographic and epidemiological characteristics of patients seeking GC, the uptake of genetic testing, and the spectrum of identified pathogenic variants. The results highlight an increasing trend in GC utilization. Key findings include differences in patient profiles between those seeking general HCS assessment and those undergoing tumor biomarker testing, the impact of financial accessibility on genetic testing uptake, and a pathogenic variant detection rate of 28% in tested individuals. The most frequently identified conditions were Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome and Lynch Syndrome, with pathogenic variants detected in genes such as BRCA1, MSH2, PALB2, and STK11. These findings underscore the need for enhanced awareness, improved financial access to testing, and the establishment of systematic cascade screening programs in Bulgaria.

Резюме: Настоящото проучване представя 5-годишен ретроспективен анализ на услугите по генетична консултация (ГК) за наследствени ракови синдроми (HCS) в един център в

България. Целта е да се опишат демографските и епидемиологичните характеристики на пациентите, търсещи генетична консултация, степента на използване на генетичното тестване и спектърът на идентифицираните патогенни варианти. Резултатите подчертават нарастваща тенденция в прилагането на генетична консултация. Основните изводи включват различия в профилите на пациентите между тези, които търсят обща оценка за наследствени ракови синдроми, и тези, при които се провежда изследване на туморни биомаркери, влиянието на финансовата достъпност върху провеждането на генетично тестване, както и честотата на откриване на патогенни варианти от 28% сред изследваните лица. Най-често идентифицираните състояния са синдромът на наследствен рак на гърдата и яйчниците и синдромът на Линч, като патогенни варианти са открити в гени като BRCA1, MSH2, PALB2 и STK11. Тези резултати подчертават необходимостта от повишаване на информираността, подобряване на финансовия достъп до генетично тестване и създаване на систематични програми за каскаден скрининг в България.

4. Prevalence and prognosis of PIK3CA mutations in Bulgarian patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy in first-line setting

Authors: R. Gencheva, M. Petrova, P. Krалеva, S. Hadjidekova, M. Radanova, N. Conev, D. Stoyanov, J. Arabadjiev, E. Tazimova, S. Bachurska, M. Eneva, M. Tsvetkova, G. Zhbantov, T. Karanikolova, D. Manov, A. Ivanova, M. Taushanova-Hadjieva, R. Staneva, E. Dimitrova, I. Donev

Abstract: Background and aims: In approximately 40% of patients with HER2-negative/HRpositive breast cancer tumors, the PIK3CA gene is mutated. Despite this, clinical outcomes vary between studies in this cohort. We aimed to ascertain the prevalence of PIK3CA mutations in patients with metastatic HR+/HER2– breast in Bulgaria, as well the evaluation and comparison of progression free survival (PFS) between wild-type (WT) and mutation-positive groups in the real-world setting. Methods: Three oncology centers in Bulgaria collected 250 tissue samples between 2016 and 2022 for this multicentric retrospective study. PIK3CA mutations were identified using Real-Time qPCR. The median follow-up period was 35 months. Results: The mean age of the mutant cohort was 57.6 ± 11.6 years, compared to 56.5 ± 12.2 years for the WT cohort ($p = .52$). The percentage of patients with visceral metastasis was 58.8% ($n = 147$). Approximately 84.3% ($n = 210$) of the patients had reached postmenopause. 29.2% ($n = 73$) of the patients had PIK3CA mutations. The predominant mutation was present in exon 20, H1047R (46.5%). We found a significant correlation only between the presence of a mutation and the metastatic diseases at diagnosis ($p = .002$). As first-line therapy, 67.1% of patients received endocrine therapy (ET) plus cyclin dependent kinase (CDK4/6) inhibitor, while the remainder received ET alone. The median PFS of patients in the group with the mutation was 32 months (95% CI: 22–40) compared to 24 months in the WT cohort ((95% CI: 21–36) ($p = .45$)); HR = 0.86 (95% CI: 0.5–1.3) ($p = .46$). We corroborated our conclusion using propensity matching score analysis, (36 months [95% CI: 20–40] vs. 26 months [95% CI: 21–38], [$p = .69$]).

Conclusions: We found that the prevalence of PIK3CA mutations in our patients was comparable to what has been reported in other nations. Our results suggest that PIK3CA mutational status has

no bearing to ET efficacy in first-line setting. KEYWORDS breast cancer, clinical outcome, PIK3CA (phosphatidylinositol 3 kinase)-mutation

Резюме: Въведение и цели: При приблизително 40% от пациентите с HER2-негативен/HR-позитивен рак на гърдата се установяват мутации в гена PIK3CA. Въпреки това, клиничните резултати при тази кохорта варират между различните проучвания. Целта на настоящото изследване беше да се установи честотата на мутациите в PIK3CA при пациенти с метастатичен HR+/HER2- рак на гърдата в България, както и да се оцени и сравни преживяемостта без прогресия (PFS) между групите с див тип (WT) и с наличие на мутация в условията на реалната клинична практика.

Методи: За това многоцентрово ретроспективно проучване от три онкологични центъра в България бяха събрани 250 тъканни проби за периода 2016–2022 г. Мутациите в PIK3CA бяха идентифицирани чрез Real-Time qPCR. Медианният период на проследяване беше 35 месеца.

Резултати: Средната възраст на пациентите с мутация беше $57,6 \pm 11,6$ години, в сравнение с $56,5 \pm 12,2$ години в групата с див тип ($p = 0,52$). Делът на пациентите с висцерални метастази беше 58,8% ($n = 147$). Приблизително 84,3% ($n = 210$) от пациентите бяха в постменопауза. Мутации в PIK3CA бяха установени при 29,2% ($n = 73$) от пациентите. Най-честата мутация беше в екзон 20 – H1047R (46,5%). Установихме статистически значима корелация единствено между наличието на мутация и наличието на метастатично заболяване към момента на диагнозата ($p = 0,002$). Като първа линия на лечение 67,1% от пациентите получаваха ендокринна терапия (ЕТ) в комбинация с инхибитор на циклин-зависимите кинази (CDK4/6), докато останалите получаваха само ЕТ. Медианната PFS при пациентите с мутация беше 32 месеца (95% ДИ: 22–40) в сравнение с 24 месеца при групата с див тип (95% CI: 21–36) ($p = 0,45$); HR = 0,86 (95% CI: 0,5–1,3) ($p = 0,46$). Потвърдихме заключенията си чрез анализ с propensity score matching (36 месеца [95% CI: 20–40] срещу 26 месеца [95% CI: 21–38], $p = 0,69$).

Заключения: Установихме, че честотата на мутациите в PIK3CA при нашите пациенти е съпоставима с докладваната в други държави. Резултатите ни показват, че мутационният статус на PIK3CA не оказва влияние върху ефективността на ендокринната терапия в първа линия на лечение.

5. A pictorial view on false positive findings of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and their prognostic value in patients with prostate carcinoma after radical prostatectomy and undetectable PSA values

Authors: Zhivka Dancheva MD, PhD, Sophiya Chausheva MD, Tanya Stoeva MD, Marina Dyankova MD, PhD, Tsvetelina Yordanova MD, PhD, Borislav Chaushev MD, PhD, Rostislav Marinov MD, Viktor Nikolov MD, Pavel Abushev MD PhD, Georgi Todorov MD, PhD, Eleonora Dimitrova MD, PhD, Aneliya Klisarova MD, DSc, Deyan Anakievski MD, PhD

Abstract: Objective: Recently, gallium-68-prostate-specific membrane antigen-11 (Ga-PSMA-11) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has become a key imaging method in prostate carcinoma staging and biochemical progression, with varying sensitivities in

different studies (from 40% to 80%). After four 68 years of experience with Ga-PSMA-11 PET/CT, we found that it is possible to detect lesions with increased PSMA expression in patients with undetectable prostatespecific antigen (PSA) levels after radical prostatectomy. The key questions we wanted to answer were as follows: if those lesions were malignant and could the early detection of those malignant lesions have a role in patient management? We aimed to identify and follow up PSMA-positive findings for a period of 4 years in patients with prostate cancer after radical prostatectomy and undetectable PSA values at the time of the examination. We also explored false-positive lesions in detail. Subjects and Methods: The study included all patients who underwent radical prostatectomy and 68 had undetectable PSA values <0.05ng/mL and who underwent Ga-PSMA-11 PET/CT between July 2019 and December 2019. We performed 220 studies and found 40 patients with these characteristics; these patients were included in this study. All of them were followed up until July 2023. Any finding with increased radiopharmaceutical accumulation above the background activity in the respective area was considered a false positive. Prostate-specific membrane antigen accumulation in established lesions was assessed semiquantitatively by the maximum standardized uptake value (SUVmax) and qualitatively by the four-point visual scale proposed in the E-PSMA recommendations. Results: We found 15/40 (37.5%) patients with PSMA-positive findings. These were predominantly bone changes without a corresponding CT abnormality or discrete cystic or osteoblastic lesions with above-background increased PSMA expression. The mean SUVmax of these nonspecific lesions was 3.02 (SD 2.86). After 3.5-4 years of follow-up, biochemical progression was found in only two of the patients. The great sensitivity of the method nowadays is a powerful engine for the development of new therapeutic options. On the other side, the lower specificity due to false positive findings, if misinterpreted, might lead to switching to a higher stage, with the planned radical treatment replaced by palliative 68 treatment. Conclusion: The presence of Ga-PSMA-11 PET/CT-positive findings in patients after radical prostatectomy and an undetectable PSA had a low predictive value for future progression. The interpretation of 68Ga-PSMA-11 PET/CT should always include a complex assessment of the clinical setting-the risk group, PSA value and degree of PSMA accumulation in the lesions. In these situations, further clarification of PSMA-positive findings is appropriate before deciding to change treatment.

Резюме: Цел: През последните години позитронно-емисионната томография/компютърната томография с галий-68–простато-специфичен мембранен антиген-11 (⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT) се утвърди като ключов образен метод при стадирането на карцином на простатата и при биохимична прогресия, като чувствителността варира между различни проучвания (от 40% до 80%). След четири години опит с ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT установихме, че е възможно да се откриват лезии с повишена PSMA експресия при пациенти с недоловими нива на простатно-специфичен антиген (PSA) след радикална простатектомия. Основните въпроси, на които търсехме отговор, бяха дали тези лезии са малигнени и дали ранното им откриване може да има значение за поведението спрямо пациента. Целта ни беше да идентифицираме и проследим PSMA-позитивни находки за период от 4 години при пациенти с карцином на простатата след радикална простатектомия и с недоловими стойности на PSA към момента на изследването. Допълнително анализирахме подробно фалшиво-позитивните находки.

Пациенти и методи: В проучването бяха включени всички пациенти, претърпели радикална простатектомия, с недоловими стойности на PSA < 0,05 ng/mL, при които е проведено ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT в периода юли 2019 – декември 2019 г. Извършени бяха общо 220 изследвания, като при 40 пациенти бяха налице тези характеристики и те бяха включени в

настоящото проучване. Всички пациенти бяха проследени до юли 2023 г. Всяка находка с повишено натрупване на радиофармацевтика над фоновата активност в съответната област се считаше за фалшиво-позитивна. Натрупването на PSMA в установените лезии беше оценено полуколичествено чрез максималната стандартизирана стойност на натрупване (SUVmax) и качествено чрез четиристепенната визуална скала, предложена в препоръките E-PSMA.

Резултати: Установихме PSMA-позитивни находки при 15 от 40 пациенти (37,5%). Те бяха предимно костни промени без съответна находка на КТ или дискретни кистични или остеобластни лезии с повишена PSMA експресия над фоновото ниво. Средната стойност на SUVmax за тези неспецифични лезии беше 3,02 (SD 2,86). След 3,5–4 години проследяване биохимична прогресия беше установена само при двама пациенти. Високата чувствителност на метода в наши дни е мощен двигател за развитието на нови терапевтични възможности. От друга страна, по-ниската специфичност поради фалшиво-позитивни находки, ако бъдат неправилно интерпретирани, може да доведе до преминаване към по-висок стадий и замяна на планираното радикално лечение с палиативно.

Заклучение: Наличието на ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT-позитивни находки при пациенти след радикална простатектомия и с недоловим PSA има ниска предсказваща стойност за бъдеща прогресия. Интерпретацията на ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT винаги трябва да включва комплексна оценка на клиничния контекст – рисковата група, стойността на PSA и степента на PSMA натрупване в лезиите. В такива ситуации е уместно допълнително уточняване на PSMA-позитивните находки преди вземане на решение за промяна на лечението.

6. Patient resilience and distress level prior to chemotherapy based on time estimation

Authors: Petya Krалеva, Mila Petrova, Teodor Popov, Nikolay Vladimirov Conev, Eleonora Dimitrova, Rossitza Krasteва Ruseva, Aynura Changelova, Bozhidar Iliev, Snezhina Nedeva, Tsvetan Tatarov, Georgi Zhbantov, Rosen Hadjiev, Ivan Donev

Abstract: Background: Our prospective and multicentric study aimed to determine if the effects of breast cancer patients' resilience on their distress levels are mediated by the assessment of time before initiating neo/ adjuvant chemotherapy. Methods: In 104 chemo-naive breast cancer patients, time estimation was evaluated by comparing each subject's prospective estimate of how rapidly one minute passed to the actual time. The Distress Thermometer of the National Comprehensive Cancer Network was used. The range of the scale is from 0 (no distress) to 10 (extreme distress). The Connor-Davidson Resilience Questionnaire (CD-RISC), a self-reported 10-item unidimensional scale, was utilized to measure resilience. Respondents rate statements on a 5-point Likert scale ranging from 0 (not true at all) to 4 (true nearly all the time). A higher score reflects greater resilience. Based on their RISC scores, patients were divided into three groups: low (up to the 33rd percentile), intermediate (between the 33rd and the 66th percentile), and high (over the 66th percentile). Patients' time estimations were similarly divided. Cronbach's α was 0.87 for all 10 items. Results: The mean age of the patients was 53.1612.4 years. RISC scores correlated positively with time estimation ($\rho = 0.31$, $p = 0.002$) and negatively with distress levels ($\rho = -0.445$, $p, 0.001$). A significant negative correlation was observed between time estimation and distress levels ($\rho = -0.394$, $p, 0.001$). Correspondence analysis revealed a significant association across the three matching groups of RISC score and time estimation ($\chi^2 = 9.8$, $p = 0.044$). The Jonckheere-Terpstra test revealed that patient estimates of time varied significantly between the

three groups ($p = 0.013$). Using Hayes simple regression, we discovered that RISC scores were a significantly positive predictor of time estimation ($b = 0.844$, $s.e. = 0.261$, $p = 0.0001$). Both RISC score ($b = -0.136$, $s.e. = 0.031$, $p = 0.0001$) and time estimation ($b = -0.041$, $s.e. = 0.011$, $p = 0.0005$) were significant negative predictors for higher distress levels in the second regression. Conclusions: Via time estimation, patients' resilience influences distress levels prior to treatment initiation. Research Sponsor: None.

Резюме: Въведение: Нашето проспективно, многоцентрово проучване имаше за цел да установи дали ефектът на резилиентността (устойчивостта) при пациентки с рак на гърдата върху нивата на дистрес се медира от възприятието за време преди започване на неoadювантна/адювантна химиотерапия.

Методи: В проучването бяха включени 104 пациентки с рак на гърдата, които не са получавали предходна химиотерапия. Оценката на времето се извършваше чрез сравняване на субективната проспективна преценка на всяка пациентка за това колко бързо изминава една минута с реалното време. За оценка на дистреса беше използван „Термометър за дистрес“ на NCCN, със скала от 0 (липса на дистрес) до 10 (екстреман дистрес). Резилиентността беше измерена чрез въпросника Connor–Davidson Resilience Questionnaire (CD-RISC) – самооценъчна, едноизмерна скала от 10 твърдения. Отговорите се оценяват по 5-степенна скала на Ликърт от 0 (изобщо не е вярно) до 4 (почти винаги вярно), като по-високият резултат отразява по-висока резилиентност. Въз основа на резултатите от CD-RISC пациентките бяха разделени в три групи: ниска резилиентност (до 33-ия перцентил), междинна (между 33-ия и 66-ия перцентил) и висока (над 66-ия перцентил). Оценките за възприятието на времето бяха групирани по аналогичен начин. Кронбаховият коефициент α за всички 10 пункта беше 0,87.

Резултати: Средната възраст на пациентките беше $53,16 \pm 12,4$ години. Резултатите от CD-RISC корелираха положително с оценката на времето ($\rho = 0,31$; $p = 0,002$) и отрицателно с нивата на дистрес ($\rho = -0,445$; $p < 0,001$). Установена беше значима отрицателна корелация между оценката на времето и дистреса ($\rho = -0,394$; $p < 0,001$). Анализът на съответствието показва значима асоциация между трите съответстващи групи по резилиентност и оценка на времето ($\chi^2 = 9,8$; $p = 0,044$). Тестът на Jonckheere–Terpstra разкри, че оценката на времето се различава значително между трите групи ($p = 0,013$). Чрез проста регресия по Hayes беше установено, че резултатът от CD-RISC е значим положителен предиктор за оценката на времето ($b = 0,844$; $s.e. = 0,261$; $p < 0,0001$). Във втория регресионен модел както резултатът от CD-RISC ($b = -0,136$; $s.e. = 0,031$; $p < 0,0001$), така и оценката на времето ($b = -0,041$; $s.e. = 0,011$; $p = 0,0005$) бяха значими отрицателни предиктори за по-високи нива на дистрес.

Заклучения: Чрез възприятието за време резилиентността (устойчивостта) на пациентките влияе върху нивата на дистрес преди започване на лечението.

7. KRAS Mutation Status in Bulgarian Patients with Advanced and Metastatic Colorectal Cancer

Authors: Maria Radanova, Galya Mihaylova, George St. Stoyanov, Vyara Draganova, Aleksandar Zlatarov, Nikola Kolev, Eleonora Dimitrova, Nikolay Conev and Diana Ivanova

Abstract: RAS somatic variants are predictors of resistance to anti-EGFR therapy for colorectal cancer (CRC) and affect the outcome of the disease. Our study aimed to evaluate the frequency of RAS, with a focus on KRAS variants, and their association with tumor location and some clinicopathological characteristics in Bulgarian CRC patients. We prospectively investigated 236 patients with advanced and metastatic CRC. Genomic DNA was extracted from FFPE tumor tissue samples, and commercially available kits were used to detect RAS gene somatic mutations via real-time PCR. A total of 115 (48.73%) patients tested positive for RAS mutations, with 106 (44.92%) testing positive for KRAS mutations. The most common mutation in exon 2 was c.35G>T p.Gly12Val (32.56%). We did not find a significant difference in KRAS mutation frequency according to tumor location. However, patients with a mutation in exon 4 of KRAS were 3.23 times more likely to have a tumor in the rectum than in other locations (95% CI: 1.19–8.72, p = 0.021). Studying the link between tumor location and KRAS mutations in exon 4 is crucial for better characterizing CRC patients. Further research with larger cohorts, especially in rectal cancer patients, could provide valuable insights for patient follow-up and treatment selection.

Резюме: Соматичните варианти на RAS са предиктори за резистентност към анти-EGFR терапия при колоректален карцином (CRC) и влияят върху изхода от заболяването. Настоящото проучване има за цел да оцени честотата на мутациите в RAS, с фокус върху вариантите на KRAS, както и тяхната връзка с локализацията на тумора и някои клиничко-патологични характеристики при български пациенти с CRC.

Проспективно бяха изследвани 236 пациенти с напреднал и метастатичен колоректален карцином. Геномна ДНК беше извлечена от FFPE туморни тъкани проби, като за детекция на соматични мутации в гените RAS бяха използвани търговски налични китове чрез реалновремеви PCR. Общо 115 пациенти (48,73%) бяха положителни за мутации в RAS, като при 106 пациенти (44,92%) бяха установени мутации в KRAS. Най-честата мутация в екзон 2 беше c.35G>T p.Gly12Val (32,56%).

Не беше установена статистически значима разлика в честотата на мутациите в KRAS според локализацията на тумора. Въпреки това пациентите с мутация в екзон 4 на KRAS имаха 3,23 пъти по-висока вероятност туморът да е локализиран в ректума в сравнение с други локализации (95% CI: 1,19–8,72; p = 0,021). Изследването на връзката между туморната локализация и мутациите в екзон 4 на KRAS е от съществено значение за по-добрата характеристика на пациентите с колоректален карцином. Допълнителни проучвания с по-големи кохорти, особено сред пациенти с рак на ректума, биха могли да предоставят ценна информация за проследяването и избора на лечение.

8. PI3KCA mutation prevalence and outcome among patients with metastatic breast cancer in Bulgaria treated with first-line endocrine therapy

Authors: Radostina Gencheva, Savina Hadjidekova, Mila Petrova, Dimo Krustev, Petya Krалеva, Georgi Zhbantov, Nikolay Vladimirov Conev, Dragomir Svetozarov Stoyanov, Jeliазko Iliev Arabadjiev, Eliz Tazimova, Svitlana Bachurska, Ivan Galev, Mariyana Eneva, Mariela Tsvetkova, Rada Staneva, Eleonora Dimitrova, Rossen Hadjiev, Ivan Donev

Abstract: Background: There are phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) mutations in 30-40% of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal

growth factor receptor 2-negative (HER2) tumor samples. Nevertheless, clinical outcomes in this group vary amongst research trials. Methods: We sought to determine the incidence of PIK3CA mutations in Bulgarian patients with metastatic HR+, HER2-negative breast cancer, as well as to evaluate and compare progression-free survival (PFS) in the real world between wild-type (WT) and mutant cohorts. In this multicentric retrospective analysis, 250 tissue samples were collected between 2016 and 2022 from three Bulgarian oncology centers. Qualitative real-time PCR was used to determine the existence of PIK3CA mutations. The median follow-up time was 28 months. Results: The mean age was 57.6611.6 years for the mutant cohort and 56.5612.2 for the wild-type cohort ($p=0.52$). The percentage of patients with visceral metastatic disease was 58.8% ($n=147$). Postmenopausal patients were 84.3% ($n=210$). PIK3CA mutation prevalence was 29.2% ($n=73$). The most prevalent mutation was found in exon 20: H1047R (9.2%). Among all clinicopathological features, we observed only a significant relation between the presence of a mutation and a metastatic stage at diagnosis ($p = 0.002$). 67.1% of the patients received endocrine therapy (ET) + CDK4/6 inhibitor as first-line therapy, while the remainder receive ET monotherapy. Patients with PIK3CA mutation did not have significantly different median PFS compared to WT patients (32 months (95%, CI: 22-40) versus 24 months ((95%, CI: 21- 36) ($p=0.45$)); HR=0.86 (95%, CI: 0.5-1.3) ($p=0.46$). In propensity matching score analysis (matched for treatment utilized as a first line ET, menopausal status, and locations of metastatic disease), we confirmed our finding (36 months (95%, CI: 20-40) versus 26 months (95%, CI: 21-38), $p = 0.69$). Conclusions: We demonstrated that the prevalence of PIK3CA mutations in Bulgarian patients is comparable to that reported in other countries. Our findings suggest that the presence of a PIK3CA mutation has no effect on the efficacy of endocrine therapy of first-line treatment. In summary, our study provides valuable insights into the topic, but limitations including the retrospective design and small sample size suggest that the findings need to be replicated by more robust studies and larger sample sizes to draw definitive conclusions.

Резюме: Въведение: Мутации в гена на фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназа, каталитична субединица алфа (PIK3CA), се откриват при 30–40% от туморните проби на пациенти с хормон-рецептор-позитивен (HR+), HER2-негативен рак на гърдата. Въпреки това клиничните резултати в тази група варират между различните проучвания.

Методи: Целта на настоящото изследване беше да се определи честотата на мутациите в PIK3CA при български пациенти с метастатичен HR+/HER2-негативен рак на гърдата, както и да се оцени и сравни преживяемостта без прогресия (PFS) в реалната клинична практика между групите с див тип (WT) и с мутации. В това многоцентрово ретроспективно проучване бяха събрани 250 тъканни проби за периода 2016–2022 г. от три онкологични центъра в България. За установяване на мутациите в PIK3CA беше използван качествен реалновремеви PCR. Медианното време на проследяване беше 28 месеца.

Резултати: Средната възраст на пациентите с мутация беше $57,6 \pm 11,6$ години, а на пациентите с див тип – $56,5 \pm 12,2$ години ($p = 0,52$). Делът на пациентите с висцерално метастатично заболяване беше 58,8% ($n = 147$), а 84,3% ($n = 210$) бяха постменопаузални. Честотата на мутациите в PIK3CA беше 29,2% ($n = 73$). Най-често срещаната мутация беше в екзон 20 – H1047R (9,2%). От всички клинично-патологични характеристики беше установена статистически значима връзка единствено между наличието на мутация и метастатичен стадий при диагнозата ($p = 0,002$).

Като първа линия на лечение 67,1% от пациентите получаваха ендокринна терапия (ET) в комбинация с инхибитор на CDK4/6, докато останалите получаваха монотерапия с ET. Пациентите с мутация в PIK3CA не показаха статистически значима разлика в медианната

PFS в сравнение с пациентите с див тип – 32 месеца (95% CI: 22–40) срещу 24 месеца (95% ДИ: 21–36) ($p = 0,45$); HR = 0,86 (95% CI: 0,5–1,3) ($p = 0,46$). При анализ с propensity score matching (съобразен с първа линия лечение, менопаузален статус и локализация на метастатичното заболяване) резултатите бяха потвърдени – 36 месеца (95% ДИ: 20–40) срещу 26 месеца (95% CI: 21–38), $p = 0,69$.

Заклучения: Показахме, че честотата на мутациите в РИЗСА при български пациенти е съпоставима с докладваната в други държави. Данните ни сочат, че наличието на мутация в РИЗСА не повлиява ефективността на ендокринната терапия като първа линия на лечение. В обобщение, проучването предоставя ценни данни по темата, но ограниченията, свързани с ретроспективния дизайн и сравнително малкия размер на извадката, налагат резултатите да бъдат потвърдени в по-мощабни и методологично по-прецизни изследвания.

9. Impact of travel burden on clinical outcomes in lung cancer

Authors: Dragomir Svetozarov Stoyanov, Nikolay Vladimirov Conev, Ivan Shterev Donev, Ivan Dimitrov Tonev, Teodorika Vitalinova Panayotova, Eleonora Georgieva Dimitrova-Gospodinova

Abstract: Purpose Our study explores the influence of travel burden (measured as travel distance and travel time) on clinical outcomes in lung cancer patients. Methods A retrospective analysis of a single Bulgarian center was performed. A total of 9240 lung cancer patients were included in the study. Travel distance and travel time between patients' city of residence and the treating facility were calculated with an online tool to determine the shortest route for travel using the existing road network. The probability of survival was estimated using the Kaplan–Meier method, and differences in survival in each subgroup were evaluated with a log-rank test. Results About one third of all included patients were living in the same city as the treating facility ($n = 2746$, 29.7%). Overall survival in our patient population was significantly lower with increasing travel distance ($p < 0.001$, Mantel-Cox log rank) and travel time ($p < 0.001$, Mantel-Cox log rank). The 1-year OS rate according to travel distance was 27.1% in the same city group, 22.4% in < 50 -km group, and 20.5% in ≥ 50 -km group ($p < 0.001$). The corresponding values for the 5-year OS rate were 2.9%, 2.6%, and 1.4% ($p < 0.001$). Conclusion In this retrospective study, we discovered significant differences in the overall survival of patients with lung cancer depending on travel distance and travel time to the treating oncological facility. Despite having similar clinical and pathological characteristics (age, sex, stage at initial diagnosis, histologic subtype), the median overall survival was significantly lower in those subgroups of patients with a higher travel burden. Keywords Travel burden · Travel distance · Lung cancer · Clinical outcomes · Overall survival

Резюме: Цел: Настоящото проучване изследва влиянието на тежестта на пътуването (измерена чрез разстоянието и времето за пътуване) върху клиничните резултати при пациенти с рак на белия дроб.

Методи: Проведен беше ретроспективен анализ в един български онкологичен център. В проучването бяха включени общо 9240 пациенти с рак на белия дроб. Разстоянието и времето за пътуване между града на пребиваване на пациентите и лечебното заведение бяха изчислени с помощта на онлайн инструмент, определящ най-краткия маршрут по съществуващата пътна мрежа. Вероятността за преживяемост беше оценена чрез метода на

Kaplan–Meier, а разликите в преживяемостта между подгрупите бяха анализирани с лог-ранк тест (Mantel–Cox).

Резултати: Около една трета от всички включени пациенти живееха в същия град, в който се намира лечебното заведение (n = 2746; 29,7%). Общата преживяемост в изследваната популация беше значително по-ниска с увеличаване на разстоянието (p < 0,001, Mantel–Cox лог-ранк тест) и времето за пътуване (p < 0,001, Mantel–Cox лог-ранк тест). Едногодишната обща преживяемост (OS) според разстоянието на пътуване беше 27,1% за пациентите от същия град, 22,4% за групата с разстояние < 50 km и 20,5% за групата с разстояние ≥ 50 km (p < 0,001). Съответните стойности за 5-годишната OS бяха 2,9%, 2,6% и 1,4% (p < 0,001).

Заклучение: В това ретроспективно проучване бяха установени значими разлики в общата преживяемост на пациенти с рак на белия дроб в зависимост от разстоянието и времето за пътуване до онкологичното лечебно заведение. Въпреки сходните клинични и патологични характеристики (възраст, пол, стадий при първоначалната диагноза, хистологичен подтип), медианната обща преживяемост беше значително по-ниска при пациентите с по-голяма тежест на пътуването.

10. Impact of travel burden on overall survival in patients with lung cancer

Authors: Dragomir Svetozarov Stoyanov, Ivan Tonev, Eleonora Dimitrova, Teodorika Panayotova, Rostislav Manev, Ivan Donev, Nikolay Conev

Abstract: Background: High-volume specialized centers are more efficient at managing patients with lung cancer than low-volume centers. Centralization of cancer treatment has the potential to improve patient outcomes and quality of treatment. However, the growing centralization also increases patient’s travel burden (measured as travel distance or travel time) and may negatively impact access to specialist services. The aim of our study was to evaluate the potential impact of travel burden on clinical outcomes in patients with lung cancer. Methods: A retrospective analysis of a single Bulgarian center was performed. A total of 9240 lung cancer patients treated between 2005-2020 were included in the study. Travel distance between patients’ city of residence and the treating facility was calculated with an online tool to determine the shortest route for travel using the existing road network. The mean of travel time values for every workday of the week was calculated to control for daily changes in typical traffic. The probability of survival was estimated using the Kaplan-Meier method and differences in survival in each subgroup were evaluated with a log-rank test. Results: About one third of all included patients were living in the same city as the treating facility (n = 2746, 29.7%). The medians for travel distance and travel time were used to stratify patients into subgroups. According to travel distance the patients were grouped into three strata – same city, < 50 km and ≥ 50 km. A cut-off of 60 min was used to stratify patients into three groups by travel time – same city, < 60 min and ≥ 60 min. Overall survival in our patient population was significantly lower with increasing travel distance (p < 0.001, Mantel-Cox log rank) and travel time (p < 0.001, Mantel-Cox log rank). The 1-year OS rate according to travel distance was 27.1% in the same city group, 22.4% in < 50 km group and 20.5% in ≥ 50 km group (p < 0.001). The corresponding values for the 5-year OS rate were: 2.9%, 2.6% and 1.4% (p < 0.001). Conclusions: In this retrospective study we discovered significant differences in overall survival of patients with lung cancer depending on travel distance and travel time to the treating oncological facility. Despite having similar clinical and pathological characteristics (age, sex, stage at initial diagnosis,

histologic subtype), the median overall survival was significantly lower in those subgroups of patients with a higher travel burden.

Резюме: Въведение: Високоспециализираните центрове с голям обем дейност са по-ефективни в лечението на пациенти с рак на белия дроб в сравнение с центрове с по-нисък обем. Централизацията на онкологичното лечение има потенциал да подобри клиничните резултати и качеството на грижите. В същото време нарастващата централизация увеличава тежестта на пътуването на пациентите (измерена чрез разстояние и време за пътуване) и може да повлияе негативно върху достъпа до специализирани услуги. Целта на настоящото проучване беше да се оцени потенциалното въздействие на тежестта на пътуването върху клиничните резултати при пациенти с рак на белия дроб.

Методи: Проведен беше ретроспективен анализ в един български център. В проучването бяха включени общо 9240 пациенти с рак на белия дроб, лекувани в периода 2005–2020 г. Разстоянието между града на пребиваване на пациентите и лечебното заведение беше изчислено с помощта на онлайн инструмент, който определя най-краткия маршрут по съществуващата пътна мрежа. За контрол на дневните вариации в трафика беше изчислена средната стойност на времето за пътуване за всеки работен ден от седмицата. Вероятността за преживяемост беше оценена чрез метода на Kaplan–Meier, а разликите в преживяемостта между подгрупите бяха анализирани с лог-ранк тест (Mantel–Cox).

Резултати: Около една трета от всички включени пациенти живееха в същия град, в който се намира лечебното заведение ($n = 2746$; 29,7%). Медианните стойности за разстоянието и времето за пътуване бяха използвани за стратифициране на пациентите в подгрупи. Според разстоянието пациентите бяха разпределени в три групи – същия град, < 50 km и ≥ 50 km. Праг от 60 минути беше използван за разделяне на пациентите според времето за пътуване – същия град, < 60 min и ≥ 60 min. Общата преживяемост беше значително по-ниска с увеличаване както на разстоянието ($p < 0,001$, Mantel–Cox лог-ранк тест), така и на времето за пътуване ($p < 0,001$, Mantel–Cox лог-ранк тест). Едногодишната обща преживяемост (OS) според разстоянието беше 27,1% за пациентите от същия град, 22,4% за групата < 50 km и 20,5% за групата ≥ 50 km ($p < 0,001$). Съответните стойности за 5-годишната OS бяха 2,9%, 2,6% и 1,4% ($p < 0,001$).

Заключения: В това ретроспективно проучване бяха установени значими разлики в общата преживяемост на пациентите с рак на белия дроб в зависимост от разстоянието и времето за пътуване до онкологичното лечебно заведение. Въпреки сходните клинични и патологични характеристики (възраст, пол, стадий при първоначалната диагноза, хистологичен подтип), медианната обща преживяемост беше значително по-ниска при подгрупите пациенти с по-висока тежест на пътуването.

11. Serum levels of HMGB1 might have a predictive role for neoadjuvant radiotherapy combined with chemotherapy in rectal cancer patients

Authors: T. Radeva-Petkova, E. Encheva, G. Mihaylova, D. Palamudova, S. Bilyukova, T. Gugleva, E. Dimitrova, N. Tsonev, M. Radanova

Abstract: Background: The standard treatment for locally advanced rectal cancer (LARC), is neoadjuvant concurrent chemoradiation (nCCRT), after which total mesorectal excision is

performed. The degree of response to combined therapy varies in patients. Tumor repopulation during radiotherapy is an important cause of treatment failure. High mobility group box 1 (HMGB1) is a nuclear protein released during the course of radiotherapy. It is essential for normal cellular function but also regulates the proliferation and migration of tumor cells. HMGB1 is a biomarker for necrotic cell death and its secretion appears to be important in cancer progression. The aim of our study was to evaluate the serum level of HMGB1 in patients with LARC before the start and at the end of the course of nCCRT as well to investigate its correlation with patients clinicopathologic characteristics and response rate. Methods: Patients with adenocarcinoma LARC (n=65) stage II and III were investigated between 2015 and 2021. The cohort included 24 men (37%) and 41 women (63%) with a mean age of 63 ± 10.6 years. All patients were treated with nCCRT (using 45-50.4 Gy in 25-28 fractions) with Capecitabine. The tumor objective response rate (ORR), is the proportion of patients who have a partial or complete response to the treatment. HMGB1 serum levels before and after nCCRT were measured by commercial ELISA kit. Results: ORR was 52.3%. Serum HMGB1 levels before and after nCCRT course did not correlate with clinical and pathological T and N stages of the patients. Wilcoxon test showed that patients after the nCCRT has significantly higher HMGB1 values than patients before the treatment (9.94 ± 4.60 vs 6.61 ± 2.25 , $p < 0.0001$). Patients who response to treatment had significantly lower serum HMGB1 levels than those who did not response (8.79 ± 4.16 vs 11.21 ± 4.80 , $p=0.030$). ROC analyses revealed that, at the optimal cut-off values for HMGB1 after treatment, the biomarker could significantly and easily distinguish between patients with or without response to nCCRT (AUC=0.657, 95% CI: 0.524-0.790, $p=0.034$) with a sensitivity of 74% and a specificity of 50%. The increased serum concentration of HMGB1 after treatment could potentially served as negative predictor of poor response to radiotherapy (AUC=0.727, 95% CI: 0.603-0.851, $p=0.02$) with sensitivity of 77.4% and specificity of 56.9%. Moreover, multiple binary logistic regression analysis showed that higher concentration levels of HMGB1 after nCCRT are associated with a poor response to therapy (OR=1.129, 95% CI: 1.006-1.267, $p=0.039$). Conclusions: Our results indicate that serum levels of HMGB1 after nCCRT and their dynamics might be a potential predictive marker of poor response to nCCRT.

Резюме: Въведение: Стандартното лечение на локално авансирания рак на ректума (LARC) включва неoadювантна съчетана химиорадיותרapia (nCCRT), последвана от тотална мезоректална екцизия. Степента на отговор към комбинираното лечение варира между отделните пациенти. Възстановяването на туморните клетки по време на лъчетерапията е важна причина за неуспех на лечението. High mobility group box 1 (HMGB1) е ядрена протеинова молекула, която се освобождава по време на лъчетерапията. Тя е от съществено значение за нормалната клетъчна функция, но също така регулира пролиферацията и миграцията на туморните клетки. HMGB1 е биомаркер за некротична клетъчна смърт и неговата секреция изглежда играе важна роля в прогресията на рака. Целта на настоящото проучване беше да се оцени серумното ниво на HMGB1 при пациенти с LARC преди започване и в края на курса на nCCRT, както и да се изследва връзката му с клинично-патологичните характеристики и отговора към лечението.

Методи: В периода 2015–2021 г. бяха изследвани пациенти с аденокарцином на локално авансирал рак на ректума (n = 65), стадий II и III. Кохортата включваше 24 мъже (37%) и 41 жени (63%) със средна възраст $63 \pm 10,6$ години. Всички пациенти бяха лекувани с nCCRT (45–50,4 Gy в 25–28 фракции) в комбинация с капецитабин. Обективният туморен отговор (ORR) се дефинира като дялът на пациентите с частичен или пълен отговор към лечението.

Серумните нива на HMGB1 преди и след nCCRT бяха измерени с помощта на търговски наличен ELISA кит.

Резултати: Общият обективен отговор (ORR) беше 52,3%. Серумните нива на HMGB1 преди и след nCCRT не показаха корелация с клиничните и патологичните T и N стадии на пациентите. Тестът на Wilcoxon показва, че пациентите след nCCRT имат значително по-високи стойности на HMGB1 в сравнение със стойностите преди лечението ($9,94 \pm 4,60$ срещу $6,61 \pm 2,25$; $p < 0,0001$). Пациентите, които отговаряха на лечението, имаха значително по-ниски серумни нива на HMGB1 в сравнение с тези без отговор ($8,79 \pm 4,16$ срещу $11,21 \pm 4,80$; $p = 0,030$). ROC анализът показва, че при оптимални гранични стойности на HMGB1 след лечението биомаркерът може значимо да разграничава пациентите с и без отговор към nCCRT (AUC = 0,657; 95% CI: 0,524–0,790; $p = 0,034$), със чувствителност 74% и специфичност 50%. Повишената серумна концентрация на HMGB1 след лечението може потенциално да служи като негативен предиктор за лош отговор към лъчетерапията (AUC = 0,727; 95% CI: 0,603–0,851; $p = 0,02$), с чувствителност 77,4% и специфичност 56,9%. Освен това многовариантният бинарен логистичен регресионен анализ показва, че по-високите концентрации на HMGB1 след nCCRT са асоциирани с лош терапевтичен отговор (OR = 1,129; 95% CI: 1,006–1,267; $p = 0,039$).

Заклучения: Резултатите ни показват, че серумните нива на HMGB1 след nCCRT и тяхната динамика могат да бъдат потенциален предиктивен маркер за слаб отговор към неoadювантната химиорадиотерапия.

РЕЗЮМЕТА

на публикации и доклади, извън минималните наукометрични изисквания

1. Vitamin D, Osteocalcin, C-terminal telopeptide mature Type 1 collagen (CTX) in the development of medication-related osteonecrosis of the jaws

Authors: Kanazirev H, Tonchev T, Tzonev N, Dimitrova E, Marinova E, Gerova D, Gercheva L

Abstract: Prospective study of patients with medically related osteonecrosis of the jaw admitted to the Maxillofacial Surgery Clinic, St. Marina University Hospital, Varna University was conducted in 24 patients with bisphosphonate treatment with (13 pts) and without (11 pts) osteonecrosis of the jaw, biomarkers of bone metabolism vitamin D, osteocalcin, C-terminal telopeptide mature Type I collagen (CTX) were studied. There were low vitamin D levels, low normal levels of osteocalcin and Cterminal telopeptide of mature type I collagen (CTX). There were no statistical differences between MRONJ+ and MRONJ-, but the odds ratio showed an increased risk of medically related osteonecrosis of the jaw 3.2 higher with osteocalcin levels below 7.8 ng / ml and 1.92 times higher with CTX values below 0.150 ng / m

Резюме: Проведено бе проспективно проучване на пациенти с медикаментозно свързана остеонекроза на челюстта, приети в Клиниката по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна. Проучването обхваща 24 пациенти с бисфосфонатно лечение – със (13 пациенти) и без (11 пациенти) остеонекроза на челюстта. Изследвани бяха биомаркери на костния метаболизъм: витамин D, остеокалцин, С-терминален телопептид на зрял колаген тип I (CTX). Установени бяха ниски нива на витамин D, ниско-нормални нива на остеокалцин и С-терминален телопептид на зрял колаген тип I (CTX). Не бяха установени статистически значими разлики между MRONJ+ и MRONJ-, но odds ratio (OR) показва повишен риск от медикаментозно свързана остеонекроза на челюстта – 3.2 пъти по-висок при нива на остеокалцин под 7.8 ng/ml и 1.92 пъти по-висок при стойности на CTX под 0.150 ng/ml.

РЕЗЮМЕТА

на публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране - показател Г8

1. Immunotherapy in colorectal cancer

Authors: Eleonora Dimitrova – Gospodinova

Abstract: Colorectal cancer is an oncological disease with high incidence and social significance. Despite advances in diagnostics and the multimodal approach to treatment, the prognosis for patients with advanced or metastatic disease remains poor. This necessitates a more in-depth study of tumor biology and the elucidation of various important pathogenetic factors for the development of the disease. Knowledge of genomic instability pathways enables tumor typing and the application of effective personalized treatment. Traditional therapeutic approaches are often associated with significant toxicity and resistance, which requires the search for more effective and tolerable medicinal products. The current article aims to review contemporary achievements and future directions in the field of immunotherapy for colorectal cancer, with a focus on mechanisms of action, clinical outcomes, and strategies for overcoming resistance.

Резюме: Колоректалният рак е онкологично заболяване с висока честота и значима социална значимост. Въпреки напредъка в диагностиката и мултимодалния подход към лечението, прогнозата при пациенти с напреднало или метастатично заболяване остава неблагоприятна. Това налага по-задълбочено изследване на туморната биология и изясняване на различни важни патогенетични фактори, свързани с развитието на заболяването. Познаването на пътищата на геномна нестабилност позволява типизиране на туморите и прилагане на ефективно персонализирано лечение. Традиционните терапевтични подходи често са свързани със значителна токсичност и развитие на резистентност, което изисква търсенето на по-ефективни и по-добре поносими лекарствени средства. Настоящата статия има за цел да направи обзор на съвременните постижения и бъдещите насоки в областта на имунотерапията при колоректален рак, с акцент върху механизмите на действие, клиничните резултати и стратегиите за преодоляване на резистентността.

2. Дългосрочна преживяемост при метастатичен белодробен карцином – клиничен случай

Автор: Е. Димитрова – Господинова

Резюме: Белодробният карцином е злокачествено заболяване с голямо социално значение и с над 2 милиона нови случая годишно. Това е и една от основните причини за смъртност, свързана с рак, в световен мащаб. Над 60% от пациентите са в напреднал стадий на

заболяването още при поставяне на диагнозата. Въпреки че въвеждането на нови терапевтични подходи разширява възможностите за контрол над болестта и симптомите ѝ, лечението на метастатичния НДРБК продължава да бъде сериозно предизвикателство. С този клиничен случай представяме пациент с първично метастатичен НДРБК, постигнал преживяемост от над 92 месеца след лечение с комбинация от химиотерапия, имунотерапия и лъчелечение.

Abstract: Lung cancer is a neoplastic disease of a great social significance with over 2 million new cases every year. It is also one of the main causes of cancer-related deaths worldwide. More than 60% of the patients have advanced-stage disease at the time of the diagnosis. Although the implementation of new therapeutic techniques has expanded the possibilities of achieving good control over the disease and its symptoms, the treatment of metastatic NSCLC remains a therapeutic challenge. With this clinical case we want to present a patient, who has reached 9,2 months survival with primary metastatic NSCLC, treated with a combination of chemotherapy, immunotherapy and radiotherapy.

3. Нови възможности за лечение на KRAS-мутирал недребноклетъчен белодробен карцином

Автор: Е. Димитрова – Господинова

Резюме: Карциномът на белия дроб е водеща причина за смърт от злокачествени заболявания в световен мащаб. Терапевтичните стратегии, насочени към контрол на заболяването претърпяха значителни промени през последното десетилетие. От ерата на стандартната химиотерапия, лечението еволюира до етап на персонализирана медицина, базирана на задълбочено молекулярно профилиране на тумора. Този напредък е резултат от откриването на множество онкогенни мутации в EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2 и KRAS, за които вече съществуват високоефективни таргетни терапии. Мутациите в онкогена KRAS представляват едни от най-честите и най-трудни за таргетиране генетични промени при недребноклетъчния рак на белия дроб (НДРБД), засягащи приблизително 25 – 30% от пациентите. Дълго време KRAS – мутираният НДРБД, е асоцииран с особено лоша прогноза поради липсата на ефективни таргетни медикаменти и ограничени терапевтични опции до конвенционална химиотерапия и имунотерапия. През последните години напредъкът в молекулярната онкология доведе до разработването на нови терапевтични стратегии, които променят стратегиите в лечението на KRAS – мутирал НДРБД. Тези иновации бележат началото на персонализиран подход при пациентите с KRAS – мутирал НДРБД, постигайки значително подобрене в преживяемостта и качеството на живот.

Abstract: Pulmonary carcinoma remains a global cause of cancer – related mortality. Over the past decade, therapeutic strategies aimed at disease control have undergone significant advancements. Treatment has evolved from an era dominated by conventional chemotherapy to one of

personalized medicine, largely driven by comprehensive molecular profiling of tumors. This progress stems from the identification of numerous oncogenic mutations in genes such as EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2, and KRAS, for which highly effective targeted therapies are now available. KRAS gene mutations are among the most frequent and challenging genetic alterations to target in non – small cell lung cancer (NSCLC), affecting approximately 25-30% of patients. For a considerable period, KRAS – mutated NSCLC was associated with a particularly poor prognosis due to the lack of effective targeted agents and limited therapeutic options, often confined to conventional chemotherapy and immunotherapy. However, recent breakthroughs in molecular oncology have led to the development of novel therapeutic strategies that are transforming the treatment landscape for KRAS-mutated NSCLC. These innovations herald the advent of a personalized approach for patients with KRAS-mutated NSCLC, leading to significant improvements in survival and quality of life.

4. Терапевтичен подход при метастатичен карцином на гърда в напреднала възраст – клиничен случай

Автор: Е. Димитрова-Господинова

Резюме: Карциномът на гърда (КГ) представлява хистологично хетерогенна група злокачествени новообразувания и е най-често срещаната онкологична диагноза при женския пол. Лечението на заболяването както в ранен, така и в напреднал стадий е сериозно предизвикателство и изисква мултидисциплинарен и строго индивидуализиран подход. Описаният клиничен случай представя пациентския профил на болна с метастатичен HR+/HER2- карцином на гърда в напреднала възраст и множество придружаващи заболявания, както и избора на терапевтична стратегия за първа линия лечение. Случаят демонстрира добър контрол на болестта без влошаване на качеството на живот на фона на лечение с комбинация от ендокринна и таргетна терапия със CDK4/6 инхибитор.

Abstract: Breast cancer (BC) represents a histologically heterogeneous group of malignant neoplasms and is the most frequently diagnosed oncological condition in females. The management of the disease, both in early and advanced stages, presents a significant challenge and necessitates a multidisciplinary and highly individualized approach. The presented clinical case describes the patient profile of an elderly woman with metastatic HR+/HER2- breast carcinoma, accompanied by numerous comorbidities, and details the choice of first-line therapeutic strategy. The case demonstrates excellent disease control without compromising the patient's quality of life, achieved through a combination of endocrine therapy and a CDK4/6 inhibitor. Keywords: metastatic breast carcinoma, endocrine therapy, CDK4/6 inhibitor, elderly, progression-free survival

5. Метастатичен морфеаформен базоцелуларен карцином – клиничен случай

Автори: Я. Димитрова, З. Николаева, Е. Димитрова

Резюме: Базоцелуларният карцином (БК) е най-често срещаното злокачествено заболяване на кожата. Засяга най-вече възрастни пациенти с кавказки произход. Хистологично се различават над 26 подтипа БК, сред които нодуларен, повърхностен, инфилтративен, фиброепителен, морфеаформен и др. Морфеаморфният вариант е по-рядко срещан, но се характеризира с по-лоша прогноза, поради по-високият риск от рецидив, локална прогресия и/или разпространение на далечни метастази[2]. Описаният клиничен случай демонстрира диагностика, стадиране и лечение на пациент с морфеаморфен БК.

Abstract: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant skin neoplasm. It predominantly affects elderly patients of Caucasian origin. Histologically, more than 26 subtypes of BCC are recognized, including nodular, superficial, infiltrative, fibroepithelial, morpheaform, and others. The morpheaform variant is less common but is associated with a poorer prognosis due to a higher risk of recurrence, local progression, and/or distant metastasis. The presented clinical case demonstrates the diagnostic process, staging, and treatment of a patient with morpheaform basal cell carcinoma.

6. PIK3CA мутацията при рак на гърдата като прогностичен и предиктивен фактор

Автори: Радостина Генчева, Елеонора Димитрова, Мила Петрова, Соня Драганова, Росалина Пехливанова, Иван Донеv

Резюме: Ракът на гърдата (РГ) при жените е най-често срещаният злокачествен тумор в световен мащаб, както и водеща причина за смърт, свързана с рака при жените. Приблизително 60-75% от случаите на рак на гърдата са класифицирани като хормонопозитивни (HR+) и отрицателни за рецептора на човешки епидермален растежен фактор (HER2-). При пациентките в ранен стадий е провеждана адювантна ендокринна терапия в продължение на 5-10 години, която намалява риска от рецидив с почти 50% и смъртността с до 30%. Въпреки това около 30% от тези пациенти по-късно развиват ендокринна резистентност с прогресия или рецидив на заболяването. Това може да се дължи на нарушена регулация на различни механизми в клетката. Дисрегулацията на сигналния път PI3K/AKT допринася за развитието и прогресията на множество солидни тумори, включително и при рака на гърдата. В групата на HR+/HER2- карцином на гърдата един от най-често мутиралите гени е този на PIK3CA. Връзката между мутационния статус и преживяемостта не е еднозначна.

Abstract: Breast cancer (BC) in women is the most common malignant tumor worldwide and is also a leading cause of cancer-related mortality among women. Approximately 60–75% of breast

cancer cases are classified as hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-). In patients with early-stage disease, adjuvant endocrine therapy is administered for a duration of five to ten years, reducing the risk of recurrence by nearly 50% and mortality by up to 30%. However, approximately 30% of these patients subsequently develop endocrine resistance, with disease progression or recurrence. This may be due to dysregulation of various cellular mechanisms. Dysregulation of the PI3K/AKT signaling pathway contributes to the development and progression of numerous solid tumors, including breast cancer. In the group of HR+/HER2- breast carcinoma, one of the most frequently mutated genes is PIK3CA. The relationship between mutational status and survival is not unequivocal.

7. Мястото на конюгатите антитяло-лекарство в лечението на метастатичния карцином на гърда

Автори: Д-р Мария Пенков-Иванова, д-р Яница Димитрова-Костадинова, д-р Александрина Николова, д-р Зорница Николаева, д-р Боряна Стефанова, доц. Елеонора Димитрова-Господинова

Резюме: Конюгатите антитяло-лекарство (ADC) са бързо развиващ се клас медикаменти, които съчетават ефекта на антиген-специфичните антитела с цитотоксичното въздействие на химиотерапевтичен агент¹. В последните няколко години те промениха терапевтичните стратегии при някои рефрактерни на лечение злокачествени заболявания. Най-широка употреба при солидните тумори ADC намират в лечението на метастатичния карцином на гърдата. Понастоящем няколко са представителите на тази лекарствена група, получили одобрение от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) и включени в международните ръководства за лечение на карцином на гърдата на ESMO и NCCN. В настоящия обзор са разгледани техните механизми на действие, показания и данните от регистрационните им проучвания.

Abstract: Antibody-drug conjugates (ADC) are a rapidly growing class of drugs, that combine the effect of antigen-specific antibodies with the toxicity of a chemotherapy agent¹. In the last few years these molecules have changed the therapeutic strategies in some of the treatment-refractory malignancies. ADCs also found their place in the treatment of the metastatic breast cancer. Currently, several ADCs have received approval from the US Food and Drug Administration (FDA) and are included in the international guidelines for breast cancer treatment of ESMO and NCCN. This article reviews their mechanisms of action and treatment indications and summarizes their registration clinical trials.

8. Genetic Tumor Risk Syndromes: Current Aspects of Diagnosis and Genetic Counseling

Authors: Mari Hachmeriyan, Mariya Levkova, Milena Stoyanova, Dinnar Yahya, Eleonora Dimitrova

Abstract: Genetic tumor risk syndromes (GTRS) account for a significant proportion of oncological diseases, characterized by an increased risk of developing cancer, often at a young age. Modern methods of genomic diagnostics, particularly next-generation sequencing (NGS), have contributed to a revolutionary advance in understanding the underlying molecular mechanisms of these syndromes. Identifying pathogenic variants in genes associated with GTRS is essential for early diagnosis, risk assessment, personalized treatment selection, and the implementation of effective preventive measures. This article provides an overview of the current aspects of GTRS, focusing on some syndromes, their clinical presentation, genetic etiology and molecular mechanisms. It discusses modern diagnostic methods, the role of genetic counseling, and the ethical and psychosocial aspects related to genetic testing. The main guidelines for prevention and follow-up in individuals with GTRS are also outlined, according to the recommendations of leading international organizations. In conclusion, the importance of a multidisciplinary approach in the management of these syndromes and the application of new technologies for risk assessment and personalization of therapeutic approaches are emphasized.

Резюме: Генетичните синдроми с повишен туморен риск (GTRS) представляват значителна част от онкологичните заболявания и се характеризират с повишен доживотен риск от развитие на злокачествени новообразувания, често в млада възраст. Напредъкът в геномната диагностика, и по-специално развитието на секвенирането от следващо поколение (NGS), доведе до революционни промени в разбирането на молекулярните механизми, лежащи в основата на тези синдроми. Идентифицирането на патогенни варианти в гени, асоциирани с генетични синдроми с туморен риск, е от съществено значение за ранната диагностика, точната оценка на индивидуалния риск, избора на персонализирано лечение и прилагането на ефективни превантивни мерки. Настоящата статия предоставя обзор на съвременните аспекти на генетичните синдроми с туморен риск, като се фокусира върху някои от тези синдроми, тяхната клинична изява, генетична етиология и молекулярни механизми. Разглеждат се съвременните диагностични методи, ролята на генетичното консултиране, както и етичните и психосоциалните аспекти, свързани с генетичната консултация. Очертани са и основните препоръки за профилактика и проследяване на лица с генетични синдроми с туморен риск, в съответствие с указанията на водещи международни организации. В заключение се подчертава значението на мултидисциплинарния подход в управлението на генетичните синдроми с повишен туморен риск, както и прилагането на нови технологии за оценка на риска и персонализиране на терапевтичните стратегии.

9. Имуномедиран еозинофилен фасциит при пациент с метастатичен малигнен меланом – клиничен случай

Автори: Я. Димитрова, Т. Панайотова, Е. Димитрова, Н. Цонев

Резюме: Въвеждането на имунните чекпоинт инхибитори (ICI) в лечението на малигнения меланом води до сигнификантно повишаване на общата преживяемост на пациенти с неоперабилно метастатично заболяване. Превъзходството на тези медикаменти, в сравнение с конвенционалната цитотоксична химиотерапия, е доказано в редица клинични изпитвания. Въпреки безспорно по-добрия си профил на безопасност, ICI могат да доведат до редица имуносвързани нежелани събития (irAEs). Дифузният (еозинофилен) фасциит (ЕФ) или болест на Шулман, е рядко аутоимунно заболяване, характеризиращо се с наличие на кожни лезии и прогресивно уплътняване на меките тъкани. Заболяването се отличава с изявена в различна степен еозинофилия. Наличието на силен възпалителен отговор, водещ до наслагване на възпалителен клетъчен инфилтрат в тъканите, определя процеса като дифузен. Най-честата клинична презентация на еозинофилния фасциит е наличието на скеродермоподобни кожни изменения, поради отлагането на големи количества съединителна тъкан в дермата, хиподермата и подкожната мастна тъкан. Основен метод за диагностика на заболяването е тъканната биопсия, а основно средство при избор на лечение – кортикостероидите[2].

Abstract: The introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of malignant melanoma has led to a significant improvement in overall survival for patients with unresectable metastatic disease. The superiority of these agents compared to conventional cytotoxic chemotherapy has been demonstrated in numerous clinical trials. Despite their undeniably better safety profile, ICIs can lead to a variety of immune-related adverse events (irAEs). Diffuse (eosinophilic) fasciitis (EF), also known as Shulman's disease, is a rare autoimmune disorder characterized by the presence of skin lesions and progressive induration of the soft tissues. The disease is distinguished by varying degrees of eosinophilia. The presence of a robust inflammatory response, which results in the accumulation of inflammatory cellular infiltrates in the tissues, defines the process as diffuse. The most common clinical presentation of eosinophilic fasciitis is the occurrence of scleroderma-like skin changes due to the deposition of large amounts of connective tissue in the dermis, hypodermis, and subcutaneous adipose tissue. The primary method for diagnosing the disease is tissue biopsy, and corticosteroids remain the mainstay of treatment selection.

10. Нови възможности в лечението на простатния карцином

Автори: Я. Димитрова, А. Николова, Б. Стефанова, Е. Димитрова

Резюме: Простатният карцином (ПК) е социалнозначимо заболяване поради високата си заболяемост и степен на инвалидизиране на пациентите. Въвеждането на изследване на

простатно-специфичния антиген (PSA) в диагностичния алгоритъм многократно увеличава шанса за ранно установяване на състоянието и дефинитивно излекуване. Въпреки това при 20- 40% от пациентите се отчита т.нар. биохимична прогресия в рамките на 10 години след радикално лечение. В зависимост от хода на заболяването то се разделя на две големи групи: хормонално чувствителен и кастрационно резистентен. Основен подход в лечението на ПК в рецидивирал или метастатичен стадий е приложението на андроген-депривационна терапия самостоятелно или в комбинация с андроген-рецепторен блокер и/или химиотерапия.

Abstract: Prostate cancer (PC) is a socially significant disease due to its high incidence and the degree of disability it causes among patients. The introduction of prostate-specific antigen (PSA) testing into the diagnostic algorithm has markedly increased the likelihood of early detection and definitive cure. Nevertheless, in 20–40% of patients, so-called biochemical progression is observed within 10 years after radical treatment. Depending on the disease course, prostate cancer is classified into two major groups: hormone-sensitive and castration-resistant. The main therapeutic approach in recurrent or metastatic prostate cancer is androgen-deprivation therapy (ADT), administered either as monotherapy or in combination with an androgen receptor blocker and/or chemotherapy.